

Terapia imunológica com inibidor da interleucina-17 no tratamento de psoríase vulgar

Immunological therapy with interleucin-17 inhibitor in treatment of vulgar psoriasis

Gabriela Maia Almeida Brandão Lino, Milena Coutinho Pires, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho.

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)- Goiânia- GO - Brasil.

Resumo

Objetivo: A psoríase é uma doença inflamatória crônica sistêmica de grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Tem como apresentação mais frequente a psoríase em placas ou psoríase vulgar. Quadros leves da doença são tratados inicialmente com medicações tópicas, enquanto quadros moderados/graves podem ter a terapia tópica associada a fototerapia e, eventualmente, combinada a terapia sistêmica, ou ainda opção do uso de imunobiológicos. O uso de imunobiológicos tem se mostrado uma boa opção para o tratamento da psoríase moderada/grave, apresentando melhores resultados na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida do paciente. Entre os medicamentos imunobiológicos inibidores da Interleucina-17 destacam-se o secuquinumabe, ixekizumabe e brodalumabe. **Métodos:** Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Foram realizadas buscas de estudos nas bases de dados eletrônicas PubMed (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e incluídos artigos publicados no período do ano de 2008 a 2019, sendo selecionados um total de 53 artigos. **Objetivos:** Abordar a eficácia do uso de imunobiológicos inibidores da Interleucina-17 (secukinumab, brodalumabe e ixekizumab) no tratamento da Psoríase moderada a grave. **Conclusão:** O Ixekizumab foi considerado o imunobiológico mais eficaz no tratamento a curto prazo para psoríase em placas moderada a grave, seguido por Secukinumab e Brodalumab. Embora os efeitos a curto prazo dos agentes biológicos na psoríase moderada a grave estejam bem documentados, estudos que examinam a eficácia e a segurança a longo prazo são mais limitados e carecem de melhores avaliações.

Palavras-chave:

Psoríase. Terapia biológica. Secukinumab. Ixekizumabe. Brodalumabe. Interleucina-17.

Abstract

Objective: Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease with a major impact on patients' quality of life. The most common presentation is plaque psoriasis or psoriasis vulgaris. Mild illnesses are treated initially with topical medications, while moderate/severe conditions may have topical therapy associated with phototherapy and possibly combined with systemic therapy or the option of using immunobiological agents. The use of immunobiologicals has been shown to be a good option for the treatment of moderate/severe psoriasis, presenting better results in reducing the symptoms and improving the quality of life of the patient. Among the immunobiological drugs inhibiting Interleukin-17 are secukinumab, ixekizumab and brodalumab. **Methods:** This is a narrative bibliographic review. Searches were carried out in the electronic databases (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Virtual Health Library (VHL) and including studies published from 2008 to 2019, with a total of 53 articles selected. **Objectives:** To verify the efficacy of the use of Interleukin-17 inhibitors (secukinumab, brodalumab and ixekizumab) in the treatment of moderate to severe psoriasis. **Conclusion:** Ixekizumab was considered the most effective immunobiological in the short-term treatment for moderate to severe plaque psoriasis, followed by Secukinumab and Brodalumab. Although the short-term effects of biological agents on moderate to severe psoriasis are well documented, studies examining long-term efficacy and safety are more limited and need better evaluation.

Keyword:

Psoriasis. Biological therapy. Secukinumab. Ixekizumab. Brodalumab. Interleukin-17.

*Correspondência para/ Correspondence to: Milena Coutinho Pires

email: milena.2319@hotmail.com

Recebido em: 20/01/2020. Aprovado em: 11/05/2020

Revista Educação em Saúde 2020; 8 (1): 178-189.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica sistêmica que acomete pele, unhas e, ocasionalmente, articulações e tem um grande impacto na qualidade de vida dos doentes. Sua incidência está em cerca de 2% da população mundial e se manifesta de forma universal, acometendo igualmente homens e mulheres. Pode ocorrer em qualquer fase da vida, mais prevalente em adultos jovens, sem predileção por sexo.¹

Trata-se de uma doença com etiologia multifatorial, resultando de uma combinação de fatores imunológicos, genéticos e ambientais. Sua fisiopatologia não é completamente esclarecida, sendo a psoríase o resultado de uma reação imune cutânea complexa com um importante componente inflamatório, envolvendo elementos do sistema imune inato e adaptativo, com proliferação e diferenciação anormal de queratinócitos.²⁻⁴

A psoríase crônica em placas é a apresentação mais frequente, sendo responsável por mais de 80% de todos os casos. Essa variante é caracterizada por placas eritematoescamosas bem delimitadas, ocasionalmente pruriginosas, tipicamente nas superfícies extensoras das extremidades.² Quadros leves da doença são tratados inicialmente com medicações tópicas com corticosteroides. Já em quadros moderados a graves, a terapia tópica pode ser associada a fototerapia e, eventualmente, combinada a terapia sistêmica. Pacientes refratários ao tratamento convencional ou que apresentem alguma contraindicação tem como opção ainda o uso de imunobiológicos.⁵⁻⁷

Embora a primeira linha para o tratamento da psoríase moderada a grave seja a terapia sistêmica tradicional e a fototerapia, eles apresentam algumas limitações que desestimulam seu uso a longo prazo. Além do mais, um expressivo número de pacientes com psoríase vulgar moderada a grave, não responde ao tratamento clássico isolado ou em combinação. Nestes casos, o uso de medicações imunobiológicas parecem ser a melhor opção.

Com isso, o uso de imunobiológicos tem se mostrado uma boa opção para o tratamento da psoríase moderada/grave, apresentando melhores resultados na redução dos sintomas e melhora da qualidade de vida do paciente.⁸

O presente estudo apresenta como objetivo a abordagem da eficácia do tratamento imunobiológico com inibidor da Interleucina-17 para psoríase vulgar nas formas moderada a grave, ressaltando as principais características imunológicas e mecanismos de ação desta classe de medicamentos (secukinumab, brodalumabe e ixekizumab) no tratamento desta doença.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa. Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas Medline/Pubmed (US National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), com o uso dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados em língua portuguesa e inglesa com múltiplas combinações entre os seguintes descritores: “psoríase”, “terapia biológica”, “psoríase em placas”, “Interleucina-17”, “anti-Interleucina-17”, “secukinumab”, “brodalumab”, “ixekizumab”. Artigos foram selecionados com base em seus títulos, resumos e conteúdos, para esta revisão. Publicações adicionais foram coletadas das listas de referências. Foram incluídos, nesta pesquisa, estudos publicados no período do ano de 2008 ao de 2019, cujos conteúdos contribuíam para o cumprimento dos objetivos do presente trabalho. Foram selecionados para este estudo um total de 53 artigos, deste total foram excluídos 12 artigos fora do período temporal determinado, os que se encontrassem duplicados e/ou indisponíveis; aqueles cujos títulos não correspondiam ao tema do estudo; os que apresentavam resumos que não correspondiam ao tema do estudo; e aqueles cujos textos não correspondiam ao tema do estudo.

RESULTADOS

O tratamento da psoríase depende essencialmente da forma clínica da doença, da gravidade, do grau de extensão das lesões e do comprometimento da qualidade de vida, visto que lesões pequenas, mas em localização importante, podem ser responsáveis por comprometer vários aspectos da vida do paciente.¹

O tratamento é instituído com base no Índice da Área e Severidade da Psoríase (PASI), que procura quantificar a gravidade da doença, avaliando as quatro regiões (cabeça, tronco, membros superiores e inferiores) de acordo com a intensidade do eritema, espessura e descamação das lesões.⁹

Quadros leves são tratados inicialmente apenas com medicações tópicas, dentre estas, os corticosteroides são os mais utilizados. Já na psoríase moderada/grave, a fototerapia deve ser a primeira opção terapêutica. As terapias tópicas são a base do tratamento da psoríase, seja como terapia de primeira linha nas formas leve a moderada ou em combinação com terapias ultravioletas ou sistêmicas em doenças mais graves.^{1,7}

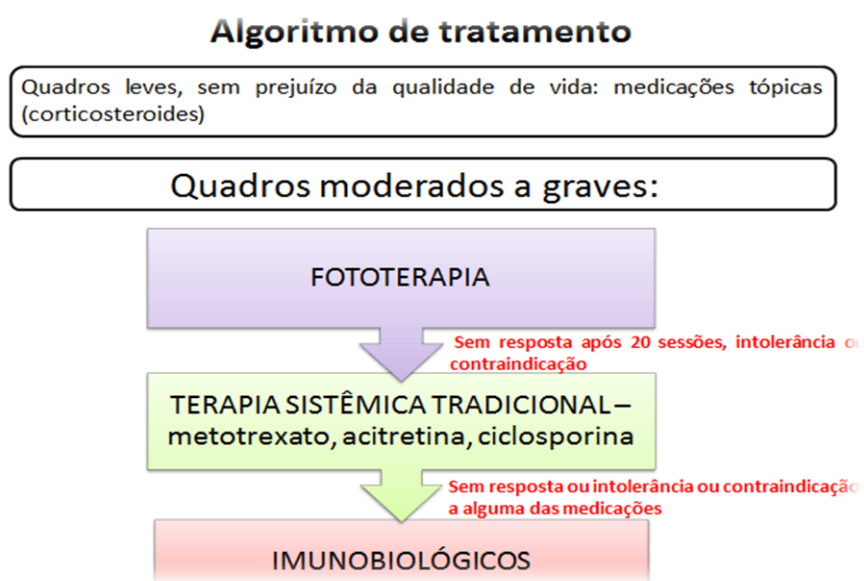
Na doença moderada/grave a terapia sistêmica tradicional e os imunobiológicos são os mais indicados. Entretanto, o paciente deve iniciar o tratamento pela fototerapia. Em caso de falha, inicia-se o tratamento com medicamentos sistêmicos antes dos biológicos.^{6,7}

A Associação Britânica de Dermatologistas sugere que o uso contínuo de tratamento por drogas biológicas, ocorra com um PASI maior do que 10 e um Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) maior do que 15.⁹

Embora a primeira linha para o tratamento da psoríase moderada a grave seja a terapia sistêmica tradicional e a fototerapia, eles apresentam algumas limitações que desestimulam seu uso a longo prazo. Uma vez que a terapia sistêmica pode provocar efeito tóxico cumulativo em órgãos alvo e, potencialmente, interações medicamentosas.⁸

O algoritmo para o tratamento da Psoríase de acordo com a diretriz terapêutica nacional e guias internacionais é ilustrado na figura 01.

Figura 01: Algoritmo do tratamento da Psoríase.



Fonte: Adaptado de Maia et al., 2012.

O Papel da IL-17 na Psoríase

A IL-17 é produzida pelas células Th17, as quais regulam tanto a resposta adaptativa quanto a resposta imune inata. Na pele, a IL-17 desencadeia alterações nos queratinócitos características da psoríase, promovendo infiltração celular e produzindo citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que irão sustentar e amplificar a resposta inflamatória na pele. A psoríase vulgar é, assim, o resultado de uma complexa série de eventos imunológicos, resultando, por fim, na hiperproliferação de queratinócitos.¹⁰⁻¹²

Alguns estudos relataram que a IL-17 apresenta um papel na proteção de organismos contra bactérias extracelulares e fungos devido à capacidade de recrutar neutrófilos para as áreas de infecção; todavia, posteriormente,

ficou evidente que a IL-17A tem um papel patológico em modelos de doenças autoimunes, como a artrite, artrite psoriásica e espondilite anquilosante.¹³⁻¹⁵ A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória envolvida em diversas doenças inflamatórias crônicas, tais como psoríase, doença inflamatória intestinal, artrite psoriásica e espondilite anquilosante.¹⁵ A família da IL-17 é composta por 6 membros (A-F), as quais diferem em suas funções biológicas pelos receptores de superfície específicos nas células alvo (Tabela 1). A IL-17A, a isoforma mais potente da família das citocinas, tem seu papel bem estabelecido na etiologia da psoríase.^{12,14,15} Dentro da família IL-17, a IL-17A e IL-17F atuam na resposta imune adaptativa, principalmente contra fungos e bactérias extracelulares. As outras subunidades da família não têm sua função bem compreendida.¹⁴

Tabela 01 - As subunidades da família da IL-17 e suas funções efetoras na resposta imune

SUBUNIDADE	RECEPTOR	FUNÇÃO EFETORA
IL-17A/IL-17F	IL-17RA, IL-17RC	Produção de IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, GM-CSF, G-CSF. Resposta contra patógenos extracelulares;
IL-17B	IL-17RB	Função incerta (atividade pró-inflamatória?)
IL-17C	IL-17RE	Função incerta (atividade pró-inflamatória?)
IL-17D	Desconhecido	Função incerta (atividade pró-inflamatória?)
IL-17E	IL-17RB, IL-17RA	Produção de IL-4, IL-5, IL-13, IgE. Estimulação de Th2; supressão de Th17.

Fonte: Adaptado de Torres; Filipe, 2014;¹¹ Galluzzo, 2016.¹⁴

O subtipo de células Th17 é composto por células que secretam IL-17 e expressam o fator de transcrição órfão gama relacionado a RAR (ROR γ t). As células Th17 são subpopulações de células T CD4⁺ (Auxiliares ou Helper) que produzem citocinas pró-inflamatórias, como a IL-

17A e a IL-22, e expressam o fator de transcrição RORC específico da linhagem.^{4,16} A ativação aumentada ou desequilibrada de células T CD4⁺ com desvio para respostas do tipo Th17, não só perturba as respostas imunes adequadas a

patógenos, mas também fornece condições adequadas para o desenvolvimento da psoríase.³

Os eventos que levam à formação das placas psoriásicas têm início com as células natural killer, macrófagos e células dendríticas. Essas células produzem inúmeras citocinas que levam à produção de duas citocinas de sinalização, a IL-12, que levará a diferenciação das células T CD4+ em células Th1 (helper), e a IL-23, que levará à diferenciação de células T CD4+ em células Th17, estas últimas, por sua vez, produzem as citocinas IL-17A, IL-21, IL-22 E TNF- α .¹²

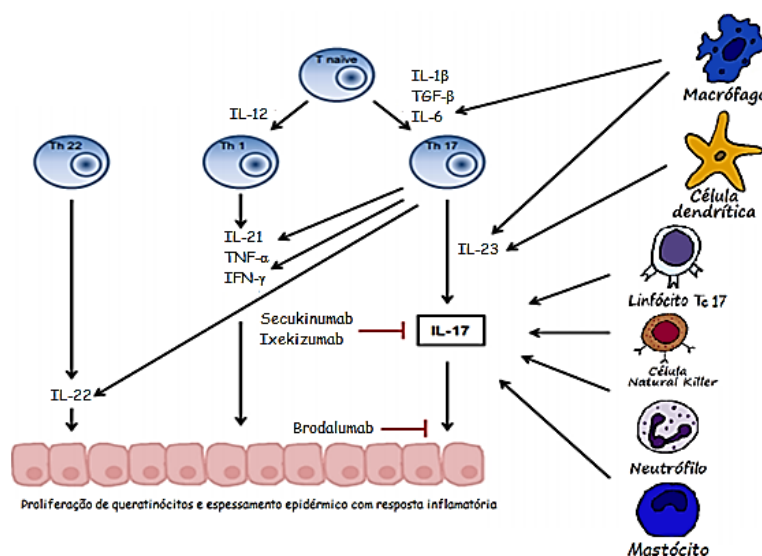
A IL-23, produzida por células dendríticas e macrófagos, é uma citocina determinante para o desenvolvimento e manutenção de um fenótipo de célula Th17 patogênica a partir de células T CD4+, em conjunto com TGF- β e IL-6. Ao se ligar à IL-23R em células Th17 ativadas, a IL-23 aumenta a expressão do receptor nuclear órfão γ -t (ROR γ -t), o principal fator de transcrição da polarização Th17. Este receptor vai interagir com a sinalização STAT3 induzida pela IL-6 para, então, estimular a produção de citocinas efetoras IL-17A, IL-17F, IL-23 e IL-22. As subunidades da IL-17 e suas respectivas funções efetoras são apresentadas na tabela 01.

Uso de Imunobiológicos Inibidores da IL-17 no Tratamento da Psoríase Moderada a Grave

Um expressivo número de pacientes com psoríase vulgar moderada a grave, não responde ao tratamento clássico isolado ou em combinação. Nestes casos refratários, o uso de medicações imunobiológicas e inibidores de pequenas moléculas tem sido usado com sucesso variável, de acordo com a forma clínica e comorbidades apresentadas.^{15,17,18}

Nos últimos anos, verificou-se o papel central da citocina IL-17 na etiopatogenia da doença e, por isso, ela tornou-se um importante alvo terapêutico, com medicamentos voltados ao bloqueio dessa via. Entre os medicamentos imunobiológicos inibidores da IL-17 destacam-se o secukinumabe, ixekizumabe e brodalumabe. O secukinumabe e o ixekizumabe são anticorpos que têm como alvo a citocina IL-17A em si, em contraste com o brodalumabe, que atua se ligando ao receptor da IL-17A (IL-17RA), bloqueando assim as ações dessa citocina^{10,12}. A atividade da IL-17 na pele e os mecanismos de ação dos inibidores desta citocina são demonstrados na figura. ²

Figura 02: Ação do Brodalumab, Secukinumab e Ixekizumab na via da Interleucina.



Fonte: Adaptado de LØNNBERG et al, 2014.¹⁹

Imunobiológicos

O ixekizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido a IL-17A aprovado pela FDA para o tratamento de psoríase em placa.¹⁴ Em três ensaios clínicos controlados de fase 3, randomizados, o ixekizumabe foi bem tolerado e eficaz no tratamento de pacientes com psoríase em placas moderada a grave por 12 a 60 semanas. Recentemente, um ensaio clínico realizado em 2017 mostrou que altas taxas de resposta persistiram por períodos de até 108 semanas, sendo que um dos eventos adversos mais comum relatado foi nasofaringite de gravidade leve a moderada.²⁰

Nesse estudo, entre os pacientes que recebiam a dose recomendada de 80mg de ixekizumab a cada duas semanas por até 12 semanas e a cada 4 semanas a partir de então, mais de 70% dos pacientes tinham resolução quase completa (PASI 90) de psoríase no período de 108 semanas do estudo. Além disso, aproximadamente metade dos pacientes relatou resolução completa (PASI 100) de psoríase após 108 semanas de tratamento. Era incomum para os pacientes necessitar de um aumento na frequência da dose após a semana 60.²⁰

O secukinumab é o primeiro inibidor da interleucina-17 registrado para o tratamento da psoríase em placas. É um anticorpo monoclonal totalmente humano que neutraliza seletivamente a IL-17A. É aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento de psoríase em placa, artrite psoriática (PSA), e espondilite anquilosante. Suas respostas clínicas foram associados com redução da hiperplasia da epiderme, de células pró-inflamatórias e da expressão de genes de várias citocinas e quimiocinas, como IL17A, IL21, IL22.¹⁴

Em estudo prospectivo com 102 doentes, o secukinumab teve eficácia significativa na psoríase em placas moderada a grave de couro cabeludo, demonstrando um rápido início de ação e respostas sustentadas com um perfil de segurança favorável por 24 semanas. Na semana

12, 52.9% dos pacientes recebendo secukinumab na dose de 300mg apresentaram uma melhora de 90% da doença. Também na semana 12, 35.3% dos pacientes apresentaram resolução completa da doença. O efeito adverso mais relatado foi dor abdominal moderada em quadrante superior do abdômen.²¹

Em março de 2018, um estudo fase 3 demonstrou eficácia sustentada do secukinumab por até 5 anos de tratamento em doentes com psoríase moderada a grave. Além de um perfil de segurança favorável ao longo desse período, sem aumento das taxas anuais de efeitos adversos.²²

No ano 1, 168 pacientes entraram no estudo de extensão e no final do ano 5, 126 pacientes completaram 300 mg (a cada 4 semanas) de tratamento. As respostas PASI 75/90/100 no ano 1 (88,9%, 68,5% e 43,8%, respectivamente) foram sustentadas para o ano 5 (88,5%, 66,4% e 41%). A melhoria média no PASI foi de aproximadamente 90% em 5 anos (em comparação com 12 semanas de estudo).²²

Em estudo observacional com análise de 1.606 pacientes portadores de psoríase em placas moderada a grave tratados com adalimumab, apremilast, etanercept, ixekizumab, infliximab, secukinumab ou ustekinumab evidenciou-se taxa de sobrevida do fármaco similar entre secukinumab e ixekizumab, abaixo apenas da taxa de sobrevida do inibidor da IL-12/23 ustekinumab.²³

Um relato de caso evidenciou aparecimento de alopecia difusa seis meses após início de secukinumab para tratamento de psoríase vulgar, embora as lesões de pele relacionadas à psoríase tivessem desaparecido completamente. A alopecia não apresentou melhora com a substituição do medicamento por brodalumab, regredindo apenas após uso de corticoide oral.²⁴

Brodalumab é um anticorpo monoclonal anti-IL-17RA, portanto, é capaz de inibir a transdução de sinal induzida não só por IL-17A, mas também por outros ligantes, incluindo IL-17E, IL-17C, e IL-17F. Foi aprovado pela FDA em

Fevereiro de 2017 para o tratamento de psoríase moderada/grave em placas e tem se mostrado benéfico ainda no tratamento de artrite psoriática, artrite reumatóide e asma. Atualmente é o tratamento mais desenvolvido que se liga ao receptor da IL-17.^{12,14}

A capacidade do Brodalumab em bloquear os efeitos de todas as citocinas que interagem com o receptor é provável que contribua para sua elevada eficácia observada em ensaios clínicos. Por outro lado, esse anticorpo pode ser menos seguro pelo mesmo motivo. Entretanto, os eventos adversos observados durante os ensaios analisados são comparáveis aos observados para os outros fármacos anti-IL-17A. Entre os ensaios de fase III de Brodalumab, os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, e artralgia, variando de intensidade leve a moderada.¹⁴

Os ensaios de fase III foram realizados com pacientes recebendo Brodalumab na dose de 140mg, 210mg ou placebo no período de 12 semanas. As respostas foram consideráveis com o uso da droga, sendo que 77% dos pacientes

apresentaram melhora atingindo PASI 75 com uso de 140mg, 82.5% atingiram PASI 75 utilizando 210mg, e 10% apresentaram melhora com o uso do placebo.¹⁴

Em um ensaio clínico de terceira fase com duração de 52 semanas, abrangendo 805 pacientes com psoríase em placas em uso de Brodalumab, os pacientes foram divididos em 3 grupos, recebendo o medicamento na dose de 210mg, 140mg ou placebo, evidenciando melhora no PASI 75 logo após 12 semanas.²⁵ A figura 3 a seguir representa as principais características dos imunobiológicos que atuam na via da IL-17 no tratamento da psoríase vulgar moderada a grave.

Os agentes anti-IL17 estão rapidamente se tornando ferramentas terapêuticas importantes. Dada a natureza crônica da psoríase, a segurança e a eficácia a longo prazo com o uso desses agentes são preocupações prementes no tratamento dessa doença.^{12,14,20,21} Estudos utilizando a terapia imunobiológica inibitória para IL-17A e seu receptor no tratamento da psoríase vulgar moderada a grave estão resumidos e apresentados na tabela 02, a seguir.

Tabela 02 - Resumo de estudos utilizando a terapia imunobiológica para IL-17A e seu receptor no tratamento da Psoríase Vulgar.

Medicamento	Mecanismo de Ação	Características do Estudo	Resultados	Referência
Secukinumab	Anticorpo monoclonal anti-IL-17A	Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, de 52 semanas. PASI 75 e uma resposta de 0 ou 1 na semana 12.	PASI-75 em 12 semanas: 81,6% (secukinumab 300 mg), 71,6% (secukinumab 150 mg), 4,5% (placebo) (p < 0,001).	26
Secukinumab	Anticorpo monoclonal Anti-IL-17A	Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, duração de 12 semanas.	PASI - 75 em 12 semanas: 75,9% no grupo de 300 mg, 69,5% no grupo de 150 mg, e 0% no grupo placebo.	27

Continua

Continuação

Secukinumab	Anticorpo monoclonal Anti-IL-17A	Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com duração de 5 anos.	PASI 75/90/100 no ano 1 (88,9%, 68,5% e 43,8%, respectivamente) sustentadas para o ano 5 (88,5%, 66,4% e 41%). Melhoria no PASI de 90% em 5 anos.	22
Ixekizumab	Anticorpo monoclonal Anti-IL-17A	Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, de 108 semanas. Uso de 80 mg de ixekizumab a cada 2-4 semanas, 50 mg de etanercept 2x/semana, ou placebo.	PASI-75 em 12 semanas: 78-90%. PASI-75 em 108 semanas: 93,4% (grupo ixekizumab 80mg a cada 2 semanas e ixekizumab 80mg a cada 4 semanas).	20
Brodalumab	Anticorpo monoclonal Anti-IL-17RA	Ensaio de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, duração de 12 semanas.	PASI-75 na semana 12: 60,3% (pacientes no grupo de 140 mg) e 83,3% (grupo de 210 mg) versus placebo.	28

Figura 03 - Principais características dos imunobiológicos atuantes na via da IL-17 para o tratamento da psoríase vulgar moderada a grave.

SECUQUINUMAB	IXEKIZUMAB	BRODALUMAB
<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal IgG1k humano • Alvo: citocina IL-17A • Reduz hiperplasia de queratinócitos na epiderme e a ativação de leucócitos, diminuído a produção de citocinas e quimiocinas. • Ensaio clínico realizado em 2017 mostrou que altas taxas de resposta persistiram por períodos de até 108 semanas. • Eventos adversos mais relatados: <u>nasofaringite</u> de gravidade leve a moderada. • Aprovado uso no Brasil. • Estudo fase 3 demonstrou eficácia sustentada do secukinumab por até 5 anos de tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal IgG4 humanizado • Alvo: <u>citocina</u> IL-17A • Reduz a ativação de leucócitos, diminuído a produção de citocinas e quimiocinas. • Estudo prospectivo com 102 doentes mostrou eficácia significativa, demonstrando um rápido início de ação e respostas sustentadas com um perfil de segurança favorável por 24 semanas. • Eventos adversos mais relatado: dor abdominal moderada em quadrante superior do abdômen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpo monoclonal IgG2 humano • Alvo: receptor da IL-17A • Capaz de inibir a transdução de sinal induzida não só por IL-17A, mas também por outros ligantes celulares. • Elevada eficácia, mas pode ser menos seguro. • Eventos adversos mais relatados: <u>nasofaringite</u>, dor de cabeça, infecção do trato respiratório superior, e <u>artralgia</u>, variando de intensidade leve a moderada.

DISCUSSÃO

Os medicamentos imunobiológicos para a psoríase visam o bloqueio da IL-17 visto seu papel central na etiopatogenia da doença. A ativação aumentada ou desequilibrada de células T CD4+ com desvio para respostas do tipo Th17, não só perturba as respostas imunes

adequadas a patógenos, mas também fornece condições adequadas para o desenvolvimento da psoríase.³

Sabe-se que a psoríase é o resultado de uma reação imune cutânea complexa com um importante componente inflamatório, envolvendo elementos do sistema imune inato e

adaptativo, com proliferação e diferenciação anormal de queratinócitos.²

Estudos demonstram que a terapia inicial para psoríase moderada a grave com uso de drogas mais eficazes, como brodalumab, ixekizumab e secukinumab, fornece melhores resultados quando comparados a terapia inicial convencional (fototerapia e imunomoduladores), uma vez que estes apresentam efeito tóxico cumulativo em órgãos alvo que desestimulam seu uso a longo prazo.^{8,14,20} O uso de imunobiológicos na terapia da psoríase moderada a grave apresenta rápido início de ação e respostas sustentadas.²²

Os anticorpos dirigidos contra a IL-17, bem como seus receptores, têm como vantagem produzirem um menor impacto na resposta imune anti-infecciosa, quando comparados, por exemplo, aos anticorpos anti-TNF α . Além disso, estudos evidenciaram um perfil de segurança maior dos inibidores da IL-17.^{11,29} Assim, o tratamento da psoríase vulgar moderada/grave com anticorpos anti IL-17 é mais específico, esperando-se menores efeitos adversos, especialmente considerando seu uso a longo prazo.^{8,14}

Até o momento, os resultados de ensaios clínicos indicam que as três drogas que tem como alvo a via da citocina IL-17 – Secuquinumab, Brodalumab, Ixekizumab – são igualmente eficientes quando administradas na dose recomendada. O uso dessas drogas tem aumentado significativamente a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que a resposta terapêutica é mais duradoura, com poucas recidivas.^{14,20,21}

De acordo com estudos cujos resultados da terapia biológica foram baseados no PASI 75 e PASI 90, observamos que a eficácia do Ixekizumab (160 mg/Kg + 80 mg/kg) foi a melhor, seguida do Secukinumab entre os biológicos incluídos neste estudo. Embora, tanto o Ixekizumab como o Secukinumab sejam anticorpos monoclonais anti-IL-17A humanizados, altamente específicos, o ixekizumab foi considerado mais eficaz do que o Secukinumab^{30,31}. Isso pode ser devido à

diferença entre as subclasses destes anticorpos, pois o Ixekizumab é um anticorpo monoclonal IgG4k enquanto o secukinumab é um anticorpo monoclonal IgG1k.

Em relação a eventos adversos, nasofaringite, infecções do trato respiratório superior e infecções por *Candida* foram os mais comumente observados no uso dessas drogas.^{14,20}

Embora os efeitos a curto prazo dos agentes biológicos na psoríase moderada a grave estejam bem documentados, os estudos que examinam a eficácia e a segurança a longo prazo são mais limitados e, embora estas drogas estejam cada vez mais se tornando ferramentas terapêuticas importantes, há, ainda, alguma preocupação com a eficácia e segurança a longo prazo.^{12,14,20,21}

Dessa forma, a cada dia surgem novas pesquisas a fim de comparar eficácia e eventos adversos com o uso do Secuquinumab, Brodalumab e Ixekizumab, bem como estabelecer a melhor dose terapêutica de tais drogas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesse estudo apontam a complexa natureza das alterações imunológicas na psoríase. A implicação da IL-17 na fisiopatologia da doença, evidenciada em ensaios clínicos por meio da elevação dessa citocina no sangue e pele de pacientes doentes, corroboram a importância de ter o tratamento direcionado para o bloqueio dessa via.

Estudos mostraram a superioridade das drogas inibidoras da via da IL-17 quando comparadas às drogas inibidoras de outras vias, como os anticorpos anti-TNF α , os quais apresentam menor perfil de segurança. Ainda assim, mais estudos são necessários a fim de garantir a segurança no uso de inibidores da IL-17, dada a natureza crônica da psoríase e a necessidade de uso desses agentes a longo prazo.

De um modo geral, com base nos resultados desta pesquisa, o Ixekizumab foi

considerado o imunobiológico mais eficaz no tratamento a curto prazo para psoríase em placas moderada a grave em termos de PASI 75 e PASI 90, seguido por Secukinumab e Brodalumab.

O Ixekizumab apresentou PASI 75 no período de 12 semanas em 78 a 90% dos pacientes. Enquanto Brodalumab apresentou mesma resposta em mesmo período de tempo em 83,3% e o Secukinumab 81,6% nas mesmas condições. Entretanto, em estudo recente (ano de 2018), o Secukinumab apresentou PASI 75 em 88,5% dos pacientes em período superior a 12 semanas (cinco anos), superando, portanto, as respostas do Brodalumab e se aproximando do Ixekizumab.

A dosagem e a frequência da administração de agentes biológicos inibidores da IL-17 devem ser adequadamente avaliadas, segundo as suas diretrizes de tratamento internacionais, podendo influenciar na sua eficácia e nos eventos adversos.

Apesar de sua confirmada eficácia e superioridade em relação a outras formas terapêuticas, o uso de imunobiológicos é, ainda, bastante restrito, uma vez serem medicamentos de alto custo e difícil acesso pela população.

A cada ano, novas descobertas são realizadas acerca da fisiopatologia da psoríase. Assim, espera-se que novos alvos terapêuticos sejam sempre buscados, com inovação constante nas opções de tratamento da doença.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflito de interesses.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho, professor efetivo do curso de Medicina da Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas da Pontifícia Universidade Católica de Goiás – PUC Goiás, e Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública pela UFG pelo suporte na confecção do presente trabalho e pela revisão crítica do manuscrito.

Forma de citar este artigo: Lino, GMAB; Pires, MC; Sobrinho, HMR. Terapia imunológica com inibidor da interleucina-17 no tratamento de psoríase vulgar. Rev. Educ. Saúde 2020; 8 (1): 178-189.

REFERÊNCIAS

1. Porro A, Chaul A, Gripp A, Arruda A, Gontijo B, Maia C et al. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Consenso Brasileiro de Psoríase 2012 - Guias de tratamento Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012.
2. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, Nast A et al. "European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Supported by the EDF/EADV/IPC." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2009;23:1-70.
3. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. Auto Immun Highlights. 2014;5:9-19.
4. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol, 2016;50:377-89.
5. Silva MF, Fortes MR, Miot LD, Marques SA. Psoriasis: correlation between clinical severity (PASI) and quality of life index (DLQI) in patients assessed before and after systemic treatment. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2013;5:760-63.
6. Lopes LC, Silveira MSN, Camargo IA, Barberato-Filho S, Del Fiol FS, Osorio-Castro CGS. Medicamentos biológicos para o tratamento de psoríase em sistema público de saúde. Revista de Saúde Pública, São Paulo. 2014;4:651-61.
7. Hong C, Papp KA, Lophaven KW, Skallerup P, Phillipp S. Patients with psoriasis have different preferences for topical therapy, highlighting the importance of individualized treatment approaches: randomized phase IIb PSO-INSIGHTFUL study. Journal of the

- European Academy of Dermatology and Venereology. 2017;11:1876-83.
8. Vide J, Magina S. Moderate to severe psoriasis treatment challenges through
 9. Faria J, Jimenez LMZ, Avelaira JCR, Aarão A, Silva OH. Importância da variação do PASI realizado por diversos observadores. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;5:625-9.
 10. Mansouri M, Raze A, Mansouri P, Jadali Z. The potential role of Th17 lymphocytes in patients with psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2018;93(1):63-66.
 11. Torres T, Filipe P. Interleukin-17 as a therapeutic target in psoriasis. *Acta Med Port* 2014;27(2):252-8.
 12. Roman M, Chiu MW. Spotlight on brodalumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: design, development, and potential place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy*; 2017;11:2065-2075.
 13. Marti L, Golmia R, Golmia AP, Paes AT, Guillen DD, Moreira-Filho CA et al. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:334-42.
 14. Galluzzo M, D'adamio S, Bianchi L, Talamonti M. Brodalumab for the treatment of psoriasis, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2016;12(12):1255-1271.
 15. Jinna S, Strober B. Anti-interleukin-17 treatment of psoriasis. *Journal of dermatological treatment*. 2016;27(4):311-315.
 16. Maddur M, Miossec P, Kaveri SV, Bayri J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*. 2012;118:8-18.
 17. Mrowietz U. Implementing treatment goals for successful long-term management of psoriasis. *Journal of the*
 - the era of biological drugs. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro. 2017;92(5):668-674.
 - European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(Suppl 2): 12-20.
 18. Nast A, Gisond P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI et al. EuropeanS3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29:2277-94.
 19. Lonnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2014;7:251-259.
 20. Blauvelt A, Gooderham M, Iversen L, Ball S, Zhang L, Agada NO et al. Efficacy and safety of ixekizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: Results through 108 weeks of a randomized, controlled phase 3 clinical trial (UNCOVER-3). *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(5):855-862.
 21. Bagel J, Duffin KC, Moore A, Ferris LK, Siu K, Steadman J et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(4):667-674.
 22. Bissonnette R, Luger T, Thaci D, Toth D, Lacombe A, Xia S et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *Journal of the European Academy Dermatology and Venereology*. 2018;32(9):1507-1514.
 23. Lunder T, Zorko MS, Kolar NK, Suhodolcan AB, Marovt M, Leskovec NK et al. Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of

- psoriasis. *Int J Dermatol*. 2019;58(6):631-641.
24. Yajima A, Akeda T, Kondo M, Habe K, Yamanaka K. Alopecia Diffusa while Using Interleukin-17 Inhibitors against Psoriasis Vulgaris. *Case Rep Dermatol*. 2019;11:82–85.
25. Wcislo-Dziadecka D, Kazmierczak A, Grabarek , Zbiciak-Nylec M, Brzezinska-Wcislo L. Are new variants of psoriasis therapy (IL-17 inhibitors) safe? *Int J Dermatol*. 2019. doi: 10.1111/ijd.14509
26. Chiricozzi A, Krueger JG. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin. Invest. Drugs*. 2013;22(8):993-1005.
27. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M et al. FEATURE Study Group. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br J Dermatol*. 2015 Feb;172(2):484-93.
28. Gooderham M, Posso-De Los Rios CJ, Rubio-Gomez GA, Papp K. Interleukin-17 (IL-17) inhibitors in the treatment of plaque psoriasis: a review. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(1):1-5.
29. CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. ADALIMUMABE, ETANERCEPTE, INFLIXIMABE, SECUQUINUMABE E USTEQUINUMABE PARA PSORÍASE MODERADA A GRAVE. Relatório para sociedade. Disponível em: <www.conitec.gov.br >. Acesso em 17 jul. 2018.
30. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials, *N. Engl. J. Med*. 2014;371:326–338.
31. Gordon K, Blauvelt A, Papp K, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M et al., Phase 3 trials of Ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis, *N. Engl. J. Med*. 2016;375:345–356.